

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

16

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

DOCTEUR BIMAL CHANDRA BOSE

de la Faculté de Médecine de Paris

Docteur es Sciences

Diplômé de l'Institut de Médecine Coloniale

Né le 1^{er} Août 1905, à NANIKHIR (Bengale), Indes

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA RÉPARTITION
DU BROMURE DE PROPYLE
AU COURS DE L'ANESTHÉSIE

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

LES ÉDITIONS LITTÉRAIRES DE FRANCE

28, Rue d'Assas

1938



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES AMIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

DOCTEUR BIMAL CHANDRA BOSE

de la Faculté de Médecine de Paris

Docteur es Sciences

Diplômé de l'Institut de Médecine Coloniale

Né le 1^{er} Août 1905, à NANIKHIR (Bengale), Indes

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA RÉPARTITION DU BROMURE DE PROPYLE AU COURS DE L'ANESTHÉSIE

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

LES ÉDITIONS LITTÉRAIRES DE FRANCE

28, Rue d'Assas

1938

Le Doyen.....M. TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS.

MM.		MM.	
ROUVIÈRE	Anatomie.	GOUGEROT.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.
LÉON BINET	Physiologie.	GUILLAIN.	Clinique des maladies du système nerveux.
STROHL	Physique médicale.	LEMIERRE.	Clinique des maladies infectieuses.
POLONOVSKI	Chimie médicale.	CUNÉO.	Clinique chirurgicale.
Robert DEBRÉ	Bactériologie.	GOSSET.	Clinique ophtalmologique.
BRUMPT	Parasitologie et histoire naturelle médicale.	MARION.	Clinique urologique.
BAUDOUIN	Pathologie et thérapeutique générale.	LÉVY-SOLAL.	Clinique d'accouchements.
ABRAMI.	Pathologie médicale.	COUVELAIRE.	Clinique gynécologique.
CHEVASSU	Pathologie chirurgicale.	JEANNIN.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.
CHAMPY	Histologie.	MOCQUOT.	Clinique thérapeutique médicale.
TIFFENEAU.	Pharmacologie et matière médicale.	OMERÉDANNE.	Clinique oto-rhino-laryngologique.
HARVIER	Thérapeutique.	RATHERY.	Clinique thérapeutique chirurgicale.
TANON	Hygiène et médecine préventive.	LEMAÎTRE.	Clinique propédeutique.
BALTHAZARD	Médecine légale.	Pierre DUVAL ..	Clinique de la Tuberculose.
LAIGNEL-LAVASTINE	Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BEZANÇON.	Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.
FIESSINGER	Pathologie expérimentale et comparée.	MATHIEU.	Clinique cardiologie.
CHIRAY	Hydrologie thérapeutique et climatologie.	LAUBRY.	Professeurs sans chaire.
LOEPER		HOVELACQUE.	
CARNOT.	Clinique médicale.	MULON.	
CLERC.		OLIVIER.	
Marcel LABBÉ		VERNE.	
LEREBOULETT	Hygiène et clinique de la première enfance.		
NOBÉCOURT.	Clinique des maladies des enfants.		
H. CLAUDE	Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.		

II. — AGREGES EN EXERCICE.

MM.		MM.	
AMELINE.	Pathologie chirurgicale.	LACOMME.	Obstétrique.
BARIÉTY.	Pathologie médicale.	LANTUÉJOL.	Obstétrique.
Henri BÉCARD	Pathologie médicale.	Guy LAROCHE ..	Pathologie médicale.
Etienne BERNARD.	Pathologie médicale.	LELONG.	Pathologie médicale.
Justin BESANÇON.	Hydrologie.	LEMAIRE.	Pathologie expérimentale.
BOULIN.	Pathologie médicale.	LEVEUF.	Pathologie chirurgicale.
BULLIARD.	Histologie.	M ^{lle} J. LÉVY.	Pharmacologie.
CATHALA.	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
CHEVALLIER.	Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX.	Pathologie chirurgicale.
COSTE.	Pathologie médicale.	MOLLARET.	Pathologie médicale.
DOGNON.	Physique.	MOREAU.	Pathologie médicale.
FEY.	Urologie.	MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
FUNCK.	Pathologie chirurgicale.	MOUQUIN.	Pathologie médicale.
GALLIARD.	Parasitologie.	OBERLING.	Anatomie pathologique.
GASTINEL.	Bactériologie.	PETIT-DUTAILLIS ..	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.	PIÉDELIEVRE.	Médecine légale.
GAYET.	Physiologie.	PORTES.	Obstétrique.
DE GENNES.	Pathologie médicale.	RENARD.	Ophtalmologie.
GIROUD.	Histologie.	RICHET.	Physiologie.
HAGUENEAU.	Pathologie médicale.	SANNIÉ.	Chimie biologique.
HALPHEN.	Oto-rhino-laryngologie.	SÉNÉQUE.	Pathologie chirurgicale.
HAZARD.	Pharmacologie.	TROISIÈRE.	Pathologie expérimentale.
HUGUENIN.	Anatomie pathologique.	TURPIN.	Pathologie médicale.
JOANNON.	Hygiène.	VIGNES.	Obstétrique.
		WILMOTH.	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

M.		MM.	
AVE.	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale.
DET.	Pharmacologie.	LEROUX.	Anatomie pathologique.
LLEY-BERT	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
NOT.	Obstétrique.	VAUDSCAL.	Obstétrique.

— AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT.

M.		MM.	
DUANINE		BASSET.	
RTIN.		BROcq.	
É.		CADENAT.	
ROL.		GATELLIER.	
ELOT.	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER.	Clinique chirurgicale.
IR.		MOURE.	
EUR-VALLERY-		QUENU.	
DOT.		SCHWARTZ.	
RY.		VELTER.	
M.			
LE.			
ORIER	Clinique obstétricale.		
GER.			

V. — CHARGES DE COURS.

M.	
LLEY-BERT, agrégé	Education physique.
UX-LEBARD.	Radiologie clinique.
PE.	Stomatologie.
-HALLÉ.	Puériculture.

ar délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
 dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs
 u'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA RÉPARTITION
DU BROMURE DE PROPYLE
AU COURS DE L'ANESTHÉSIE

INTRODUCTION

La découverte des anesthésiques a ouvert une ère nouvelle dans la médecine et plus particulièrement dans le domaine de la chirurgie. Si la connaissance chimique de quelques anesthésiques est assez ancienne, tout au moins leur application clinique ne date que depuis le milieu du siècle dernier (1831).

Mais à cette époque l'emploi des anesthésiques n'était pas dénué de danger, par suite non seulement d'une purification incomplète de ces produits, mais encore à cause d'une connaissance imparfaite de leurs propriétés pharmacodynamiques et de leur toxicité.

C'est précisément le rôle du pharmacologue de compléter par une étude systématique les connaissances chimiques et cliniques des anesthésiques. Une telle étude, abordée déjà par Richardson, Terrillon et de nombreux auteurs, n'a été réalisée systématiquement, du moins pour les anesthésiques volatils, que grâce aux grands travaux de Nicloux. L'étude physiologique du chloroforme, de l'alcool par Nicloux et ses élèves, constitue la base de tous les travaux scientifiques des anesthésiques volatils. Cette étude a été complétée par les recherches récentes effectuées sur les hypnotiques utilisés en anesthésie générale (Keeser-Mlle Jeanne Lévy).

Ainsi, nous connaissons aujourd'hui l'action pharmacologique de la plupart des anesthésiques entrés dans le domaine de l'anesthésie générale, aussi bien pour les produits volatils que pour les hypnotiques. Nous avons pu préciser la répartition de ces substances dans l'organisme, leur mode d'élimination, leurs effets sur les divers appareils et organes.

Il restait à se demander si les données aujourd'hui classiques de la répartition des anesthésiques dans l'organisme en fonction des divers stades de la narcose étaient généralisables. Or la préparation à l'état pur de bromure d'éthyle et de propyle, obtenues récemment par Dumesnil, permettait d'envisager cette étude sur un nouvel anesthésique.

Trois conditions favorables nous ont permis d'envisager la fixation de cette substance au cours de l'anesthésie : la grande volatilité de ce poison rendant possible de l'extraire totalement des appareils et organes qui le renferment, leur pyrolyse totale à $+ 900^{\circ}$ avec formation d'acide bromhydrique, enfin la possibilité de doser le brome ainsi dégagé par une microméthode colorimétrique à la fois précise et sensible.

Nous avons donc entrepris une étude systématique de la localisation du bromure de propyle non seulement dans le système nerveux central, qui avait été déjà examiné à ce point de vue récemment par le Professeur Tiffeneau en collaboration avec notre maître le regretté Docteur Broun, mais encore dans les divers appareils et organes et tissus de l'organisme.

Cette étude a été envisagée chez le cobaye anesthésié par voie intratrachéale sur lequel on observe avec netteté et précision divers tests d'anesthésie confirmée (disparition du réflexe cornéen).

Le plan suivi dans notre travail est le suivant :

Dans une première partie, nous avons envisagé les notions classiques concernant la pharmacologie des anesthésiques généraux.

Dans une deuxième partie, après un bref résumé des diverses méthodes employées pour le dosage du brome dans les tissus, nous avons décrit la technique de dosage de Hahn utilisée dans nos recherches.

La troisième partie a pour objet la répartition du bromure de propyle au cours de l'anesthésie chez le cobaye. Dans un premier chapitre, nous avons décrit les constantes physiques du bromure de propyle utilisé, les tests d'anesthésie adoptés, la préparation de l'animal, enfin le mode de prélèvement des organes,

tissus et liquides biologiques adopté pour cette étude. Le deuxième chapitre, purement expérimental, est consacré à la localisation du bromure de propyle dans les divers stades de l'anesthésie, à savoir anesthésie non confirmée, anesthésie confirmée et anesthésie mortelle.

Enfin, nous avons pu comparer les résultats de ces trois formes d'anesthésie.

*
**

Ce travail nous a été grandement facilité par le très bienveillant accueil que nous avons trouvé près de notre Maître M. le Professeur Tiffeneau qui, après avoir inspiré ce travail, a bien voulu nous diriger en nous prodiguant ses précieux conseils et ses grandes facilités d'expérimentation.

Nous remercions également de tout notre cœur M. Cahen, Chef de Laboratoire, qui n'a cessé de nous guider dans nos recherches et qui, sans ménager ses conseils et ses encouragements, nous a permis de mener à bien ce travail. Enfin, notre profonde reconnaissance s'adresse à l'Institut de Civilisation Indienne dont le Conseil directeur a toujours témoigné le plus encourageant intérêt pour notre travail et nous a permis de le mener à bonne fin en nous faisant bénéficier de la généreuse donation de S. A. le Maharaja Gaekwar de Baroda.

PREMIÈRE PARTIE

Avant d'exposer nos recherches personnelles sur la localisation dans les tissus d'un anesthésique relativement nouveau, tel que le bromure de propyle, il nous a semblé nécessaire de réunir brièvement les notions fondamentales concernant la pharmacologie des anesthésiques généraux, leur classification, leur mécanisme d'action, enfin leur répartition dans les tissus et leur élimination.

I. — ETUDE HISTORIQUE DES ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX.

L'éther a été découvert par Valerius Cordus en 1540, le protoxyde d'azote en 1776, et bien que Davy conseillât l'emploi de cette dernière substance dès 1798, on ne se servait guère de ces substances pour leurs propriétés anesthésiques, on utilisait seulement la scopolamine, l'alcool, la compression et le froid. Grâce à un accident banal du laboratoire (un garçon cassa un bonbon d'éther et s'endormit au laboratoire), Jackson découvrit le premier son pouvoir anesthésique. Après plusieurs essais infructueux Morton et Warren (1845-1846) réussirent son emploi avec succès en chirurgie. Le protoxyde d'azote, employé en Amérique comme gaz hilarant, a été étudié par Horace Wells, et sa propriété anesthésique a été reconnue en 1844. Le chloroforme a été découvert par Liebig en 1831 et employé en chirurgie la première fois par Simpson en 1847. Ses actions physiologiques ont été étudiées par Flourens quelques mois auparavant : depuis 1846, on connaît la possibilité d'anesthésier dans la chirurgie, et, deux ou trois ans plus tard, Flourens, Claude

Bernard et Paul Bert étudièrent l'action physiologique des anesthésiques.

Avant 1850 Flourens avait déjà étudié le chlorure d'éthyle. Vers la même époque Richardson avait constaté ses propriétés physiologiques. En 1895 Mallarmé reconnut ses qualités pratiques pour réaliser des anesthésies de courte durée. En 1897 Camus le recommanda comme apte à réaliser des anesthésies plus longues.

Le bromure d'éthyle a été étudié, d'une façon sommaire d'abord par Nunnely (1849), puis par Rabuteau (1876) et enfin par Terrillon (1880) sur les chiens. Lentz reprit cette étude en 1922 et Tiffeneau en 1930.

Si l'étude des anesthésiques généraux est maintenant approfondie, leur étude pharmacologique est également précisée. Les travaux de Nicloux sont particulièrement intéressants à ce point de vue. Cet auteur, à la suite de ses recherches sur la répartition de l'alcool dans les différentes parties de l'organisme, reprit l'étude du chloroforme en 1910, d'une façon systématique. En 1924, Nicloux, en collaboration avec Yovanovitch, constata que la fixation du chloroforme est plus grande dans le système nerveux que dans les autres parties de l'organisme, et parmi les différentes parties du système nerveux central et périphérique, la teneur du cerveau en chloroforme est plus grande au début d'une anesthésie (c'est-à-dire anesthésie non confirmée), tandis que les nerfs périphériques en fixent davantage tardivement. Les ganglions sympathiques, ainsi que le nerf pneumogastrique, fixent autant d'anesthésique que le cerveau; les nerfs brachiaux et sciatiques en fixent moins. Ces auteurs étudient également l'influence des analgésiques et des hypnotiques tel que la morphine, vis-à-vis de l'action anesthésique du chloroforme, et constatent que l'association de ces deux substances abaisse la teneur du CHCl^3 fixée. La même année, Nicloux trouva une méthode importante pour le micro-dosage du CHCl^3 dans le sang et dans les tissus à la base d'éthylate de Na, d'ac. nitrique et de nitrate d'argent. Cette méthode à la fois précise et sûre fut désormais

le point de repère pour les études systématiques de la plupart des anesthésiques.

Depuis, en partant de la méthode de Nicloux pour la recherche de CHCl_3 dans l'organisme, toute une série de travaux intéressants a été poursuivie avec d'autres anesthésiques — éther, chlorure d'éthyle, protoxyde d'azote et éthylène. La micro-méthode de Nicloux reste classique pour la plupart de ces études. La méthode de Schaffer et Ronzoni est utilisée pour la recherche de l'éther dans l'organisme. En ce qui concerne l'étude des bromures, les travaux de Tiffeneau et Broun sont particulièrement intéressants. Ces auteurs, en étudiant l'action modificatrice de l'acidose et de l'alcalose sur l'effet des hypnotiques comme sonéryl et avertine, continuent la même étude sur l'alcool, le chloroforme et enfin sur les bromures d'éthyle et de propyle. Les résultats obtenus ont montré que l'acidose sensibilise à l'action des anesthésiques et l'alcalose s'y oppose. Tiffeneau et Broun étudièrent ensuite l'influence des dépresseurs et des stimulants du système nerveux central sur la fixation des bromures dans le cerveau et dans le sang. Les résultats obtenus ont montré que la quantité d'anesthésique fixée par les diverses régions de l'encéphale est moindre quand l'animal a été préalablement soumis à l'action d'un dépresseur (chloralose, sonéryl, uréthane) et plus élevée lorsqu'il a été traité préalablement par un stimulant central tel que la caféine ou le coramine. Les travaux ultérieurs de Tiffeneau et de Mlle Barkeley montrent que la température exerce également une action analogue sur la fixation de ces substances. Le microdosage colorimétrique d'Hahn a été employé pour le dosage du brome dans l'organisme par Tiffeneau et ses élèves.

II. — CLASSIFICATION DES ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX.

On peut, avec le professeur Tiffeneau, classer les anesthésiques en trois groupes, suivant la nature chimique de ces substances :

1. Gaz — protoxyde d'azote, éthylène.

2. Liquides volatils — éther, chloroforme, chlorure d'éthyle, bromures d'éthyle et de propyle.

3. Substances non volatiles — chloral, chloralose, avertine, uréthane, etc.

Les anesthésiques des deux premières catégories sont employés par inhalation, leurs actions sont rapides et leur élimination se fait également rapidement.

III. — ACTION DES ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX.

Les anesthésiques généraux exercent une action dépressive universelle sur tous les protoplasmes et tous les tissus. Cette action commence par l'axe encéphalo-médullaire; encéphale d'abord, puis corticalité, thalamus (sommeil), moelle, caractérisé par la diminution et ensuite la suppression des réflexes; enfin le bulbe est touché. L'action des anesthésiques est le résultat de leur solubilité dans les lipéides du système nerveux et de la modification consécutive du protoplasme des cellules. Les expériences de Ranke ont montré que le protoplasme sous l'action des anesthésiques devient sombre et granuleux. D'après Heilbrönn, le protoplasme soumis à l'action des anesthésiques devient de plus en plus inerte et sa densité augmente. Kochmann a remarqué que les anesthésiques rétractent le protoplasme et à forte dose provoquent sa coagulation. On constate également des phénomènes de déshydratation avec exsudation. La plupart de ces phénomènes sont réversibles d'après Dubois et Stefanoski, mais si l'action des anesthésiques est poussée plus loin, elle peut provoquer une dessiccation et un flétrissement. L'action devient irréversible, comme le signale dans son remarquable article le professeur Nieloux. Avec la déshydratation du protoplasme de la cellule nerveuse, Lapique a constaté qu'il y a des modifications morphologiques importantes des tissus nerveux. Cet auteur a observé que sous l'action des anesthésiques les myélines gonflent, phénomène qui va de pair avec la déshydratation des protoplasmes.

A côté de ces modifications morphologiques du système nerveux, on observe des altérations fonctionnelles vitales de ce sys-

tème. A vrai dire, ces altérations se portent sur les trois parties principales du système nerveux — l'encéphale, la moelle et le bulbe.

1. La première phase ou *phase encéphalique* se caractérise par l'excitation de l'activité psychique, de l'excitation du tonus musculaire et des mouvements cardio-respiratoires. Le diencéphale est touché également. Il y a donc des perturbations des différents centres (tuber-cinereum, région subthalamique et pseudo-centre de Sherrington).

2. La deuxième phase est la *phase médullaire* qui se caractérise par l'atteinte des différents centres qui se trouvent dans la moelle (centre des réflexes, vaso-moteur et de la voie de conduction). La deuxième phase est la phase chirurgicale.

3. La troisième phase est la *phase bulbaire* avec atteinte du centre respiratoire, vaso-moteur et du sommeil. Cette phase est toxique et dangereuse.

En résumé, la phase encéphalique présente un sommeil non anesthésique et un relâchement musculaire très imparfait, suivie par un sommeil anesthésique et l'insensibilité progressive. C'est la phase d'anesthésie non confirmée. La phase médullaire présente une résolution musculaire avec une disparition progressive de tous les réflexes, du réflexe oculo-palpébral en dernier lieu. Cette phase est nécessaire pour la chirurgie. Pendant ces deux phases le pupille reste en myosis. La phase bulbaire est dangereuse et indique une intoxication déjà avancée. L'arrêt respiratoire, la vasodilatation et la mydriase sont les phénomènes caractéristiques de cette période.

En dehors de cette action sur le système nerveux, qui est plus particulièrement sensible à l'action de tous les anesthésiques, les systèmes cardiovasculaire et respiratoire sont également plus ou moins touchés par les anesthésiques suivant leurs espèces et caractères. Ainsi l'éther est plus toxique pour les poumons, et le chloroforme pour le cœur. Ce dernier provoque plus souvent une vaso-constriction primitive et une vaso-dilatation tardive.

Le protoxyde d'azote est capable de produire une anoxémie

avec vaso-dilatation caractéristique. Dans certains cas, on peut avoir même une hémolyse importante. Avec tous ces anesthésiques la thermogénèse est très modifiée et on constate dans tous les cas une chute de la température.

IV. — PÉNÉTRATION DES ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX.

La pénétration dépend de deux facteurs, d'après Claude Bernard :

- a) de la concentration de l'air expiré;
- b) de la ventilation pulmonaire.

Ainsi, pour provoquer une anesthésie, la concentration minimum pour le chloroforme est de 0,6 %, pour l'éther de 3,6 %, pour le protoxyde d'azote 95 % et pour l'éthylène 80 %.

V. — RÉPARTITION DES ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX.

Le système nerveux montre une électivité pour les substances anesthésiques. La substance grise en fixe davantage au début, la substance blanche s'enrichit de plus en plus ensuite. La durée de la fixation est très courte pour le système nerveux, relativement longue pour le myocarde, et plus longue encore pour le tissu adipeux, ce qui explique la possibilité d'une intoxication chronique.

VI. — ÉLIMINATION DES ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX.

L'élimination se fait principalement par la voie respiratoire pour les anesthésiques volatiles et gazeux. Presque deux tiers sont éliminés par cette voie. La voie rénale n'élimine qu'une petite quantité d'anesthésique. La vitesse d'élimination est en fonction du point d'ébullition de la substance anesthésique.

VII. — MÉCANISME D'ACTION DES ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX.

L'anesthésie est caractérisée par la suspension du fonctionnement du protoplasme. Il y a suspension passagère du fonctionnement des cellules nerveuses avec diminution et suspension de

l'irritabilité et de la sensibilité. D'autre part, il y a des modifications physico-chimiques des cellules avec diminution de l'oxydation. De plus, il y a diminution de la perméabilité cellulaire et abaissement de la tension superficielle.

Ces différents phénomènes ont soulevé plusieurs théories du mécanisme d'action des anesthésiques. La théorie de Warburg est basée sur l'anoxémie et l'augmentation de l'adsorption provoquée par les anesthésiques. La théorie allemande de la narcose (théorie de Winterstein) concerne la diminution de la perméabilité cellulaire. C'est également la théorie de Littré. Lapique et Legrand ont constaté le gonflement des cylindraxes, ce qui confirme cette théorie. L'abaissement de la tension superficielle qui facilite la pénétration des anesthésiques dans l'organisme, a fait penser Traube que l'action des anesthésiques est explicable par ce phénomène. Hans Meyer et Overton expliquent le mécanisme d'action des anesthésiques par leur solubilité élective dans les lipoïdes. En effet, la substance anesthésique sera d'autant plus active que son coefficient de partage entre le sérum et les lipoïdes est plus grand. Toutes ces théories sont vraies jusqu'à un certain point, mais ne satisfont pas toutes les conditions. La théorie de Hans Meyer-Overton semble la plus plausible de toutes, mais imparfaite cependant.

DEUXIÈME PARTIE

MÉTHODE DE DOSAGE DU BROMURE DE PROPYLE DANS LES TISSUS

Avant d'aborder l'étude de la localisation du bromure de propyle dans les tissus, il est nécessaire d'examiner les méthodes de dosage susceptibles d'être utilisées pour la localisation de l'anesthésique dans les divers tissus.

La technique suivie pour isoler le bromure de propyle des tissus est la technique classique, éprouvée pour tous les anesthésiques, qui consiste à entraîner le bromure de propyle au moyen d'un courant d'air volatilisé par chauffage. Le dosage du bromure

de propyle ainsi isolé est plus délicat. Il consiste d'une part à le décomposer en acide bromhydrique, d'autre part à doser le brome par une microméthode. Nous avons étudié avec plus de précision ces divers points qui font l'objet de cette partie de notre travail.

I. — TRANSFORMATION DU BROMURE DE PROPYLE EN ACIDE BROMHYDRIQUE.

Les diverses techniques utilisées pour la minéralisation du brome organique ont fait l'objet d'une mise au point du Professeur Damiens et d'une étude critique récente de Mlle Olszycka. Nous nous bornons donc, avant de décrire la méthode suivie par nous, à rappeler le principe des méthodes étudiées, renvoyant le lecteur aux monographies mentionnées.

Les méthodes les plus courantes de minéralisation du brome organique consistent à détruire la matière organique, soit en milieu acide (Guillaumin, Mere-Jkowsky, Lustig, Toxopeus, Moller, Zacherl et Krainick), soit en milieu alcalin (Damiens, Dixon,

Francis et Harvey, Hartwich, Oppenheimer, Roman, Pincussen, Behr, Palmer et Clarke, Bernhardt et Neko). Damiens utilise notamment la fusion alcaline en milieu oxydant, puis il transforme le brome en acide bromhydrique par réduction au moyen de l'hydrogène naissant.

Dans ces diverses techniques on risque soit de perdre une partie de brome (emploi d'un oxydant en milieu acide), soit de dégager du chlore susceptible de fausser le dosage.

La méthode utilisée dans nos recherches est celle proposée en 1933 par Hahn. Elle consiste à pyrolyser le bromure de propyle par passage des vapeurs de bromure de propyle dans un tube de quartz chauffé au rouge à $+ 900^{\circ}$. Cette technique avait été déjà proposée en 1933 par M. le Professeur Kohn-Abrest pour divers alkylhalogènes (CHCl^3 , CCl^4 , etc.). Appliquée par Hahn au bromure de propyle, elle avait donné de tels résultats à cet auteur que nous l'avons adoptée d'emblée.

Le dispositif utilisé comprend :

- 1° Un ballon de Pyrex (A) contenant les organes à analyser chauffé vers 95° - 100° au moyen d'un bain-marie électrique;
- 2° Deux laveurs;
- 3° Un petit moteur électrique amenant un courant d'air purifié par barbotage dans deux flacons laveurs à eau distillée;
- 4° Un tube de quartz de 25 cm. de long, chauffé sur 20 cm. par un four à résistance;
- 5° A la sortie un réfrigérant en Pyrex.

Fonctionnement. — Aussitôt après leur prélèvement, les organes sont introduits dans le ballon. On porte le four au rouge (900°), on met le ballon en circuit qui produit un courant d'air régulier (5 litres à l'heure) et chauffe le bain d'eau.

Le courant d'air, purifié par barbotage à travers le tube A, entraîne les vapeurs de bromure de propyle qui sont entraînées à travers le tube porté au rouge. On recueille par distillation l'acide bromhydrique à la sortie du réfrigérant dans un tube à essai.

Le distillat est alors prêt pour le dosage.

II. — MICRODOSAGE DU BROME.

Les microdosages du brome sont nombreux. Sans les rapporter ici, nous renvoyons le lecteur aux études critiques de Damiens et de Mlle Olszycka. Rappelons cependant que les plus sensibles et seules utilisables pour le procédé envisagé sont des méthodes colorimétriques basées soit sur la réaction de Denigès et Chelle et de Guareschi (à la fuschine), soit sur la réaction de Baubigny (à la fluorescéine), soit sur la réaction de Walter (au chlorure d'or).

Parmi ces diverses méthodes colorimétriques, celle de Denigès et Chelle, modifiée par Damiens, nous semble intéressante. Elle consiste à transformer le brome en une matière colorante violette, la bromo-aniline titrable colorimétriquement. Denigès, Chelle et Guareschi ont montré que, parmi les divers halogènes, seul le brome donne avec la fuschine décolorée un dérivé violet qui passe en solution dans le chloroforme.

La méthode de Damiens est sensible et précice. D'après Mlle Olzyska, en utilisant le photolorimètre de Pulfrich pour des doses de 10 à 40 γ de brome, l'erreur est de 3,5 à 4 %. Mais la difficulté de cette méthode est, comme l'a montré Mlle Olzyska, qu'elle ne donne pas de résultats très satisfaisants pour les liquides biologiques.

Pour nos essais nous avons donc adopté une méthode différente, la méthode d'Hahn, la bromuration de la fluorescéine avec formation d'éosine et qui offre au surplus le gros avantage d'effectuer cette bromuration dans le milieu même contenant le brome.

MICRODOSAGE COLORIMÉTRIQUE DE BROME PAR LA MÉTHODE D'HAHN.

Elle consiste à mettre en liberté le brome par la chlorosulfonamine de soude (chloramine) et à faire agir l'halogène naissant sur la fluorescéine, qui fixe sélectivement le brome.

Nous précisons dans les lignes qui vont suivre les réactifs utilisés et la technique opératoire.

§ 1. Réactifs utilisés :

1° *Solution de fluorescéine.* — On dissout 0 gr. 1 de fluorescéine dans 5 cc. de Na OH exactement 0,1 N et l'on en fait un litre par addition d'eau distillée.

2° *Mélange tampon.* — Une petite partie d'une solution à peu près normale de soude est traitée par l'acide acétique ayant à peu près la même concentration (la phénolphthaléine est employée comme indicateur). En neutralisant le reste de la solution de soude par la quantité d'acide ainsi déterminée, et en ajoutant un excès compris entre un dixième et un neuvième (1) on obtient un mélange tampon ayant un pH de 5,6 à 5,5.

On fait alors avec ces deux solutions en parties égales une solution de fluorescéine tamponnée.

3° *Solution de chloramine.* — Une solution à peu près décimale de p — toluol — chlorosulfonamate de soude (dissoudre 0 gr. 23 de chloramine dans 100 cc. d'eau) est employée comme oxydant.

§ 2. *Technique opératoire.* — Mettre dans un tube à essai la solution à examiner et compléter jusqu'à 2 cc. avec l'eau bi-distillée puis ajouter 0,6 de solution de fluorescéine tamponnée et 0,3 de solution de chloramine (oxydant). On agite et on laisse la réaction se poursuivre pendant 1 min. ou 1 min. et demie. Pour arrêter la réaction, on ajoute 2 gouttes de sol. stabilisante faite avec 10 gr. de soude et 1 gr. d'hyposulfite de sodium dissous dans 200 cc. d'eau. Le changement de couleur, le virage du vert au rose, permet de distinguer facilement 0; 0,1; 0,2; 0,4; 0,8; 1,3; et 2 γ de brome. On compare avec une échelle déjà préparée de la même façon de 2 à 22 γ en se servant d'une solution de 100 γ de brome par cc. dont 0 cc. 01 renferme 1 γ . En présence de quantités plus grandes de brome, on ajoutera des doses plus fortes de fluorescéine. De 0 à 50 γ on opère de même, mais avec 1 cc. de sol. tamponnée de fluorescéine au lieu de 0 cc. 6.

(1) On prend des solutions à peu près normales de Na OH et d'ac. acétique et on titre la soude par l'acide; puis on ajoute à 500 cc de la solution de soude la quantité correspondante de sol. d'ac. acétique, par ex., si 10 cc de soude correspondent à 9,2 cc d'acide, il faudra mélanger 500 cc de soude et 400 cc d'acide. Puis on ajoute encore un excès de 1/10 à 1/9 d'acide,

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE DE LA FIXATION DU BROMURE DE PROPYLE DANS LES DIVERS TISSUS AU COURS DE L'ANESTHÉSIE

Les travaux aujourd'hui classiques de Nicloux ont montré qu'au cours de l'anesthésie produite par diverses substances volatiles (chloroforme, éther, alcool) la répartition de ces poisons s'effectue d'une façon sélective pour certains appareils ou tissus. D'une part, le tissu nerveux et d'une façon générale les organes riches en lipoides présentent une affinité particulière pour les anesthésiques. D'autre part, pour le système nerveux central, on observe une fixation inégale pour les différentes parties de cet appareil.

Ainsi, d'après Nicloux et Yovanovitch, la fixation du chloroforme est plus importante dans le bulbe que dans les hémisphères, plus importante encore que dans le cervelet. Le système nerveux central fixe une plus grande quantité de cette substance au début d'une anesthésie, tandis que le système nerveux périphérique la fixe plus tard, c'est-à-dire quand l'anesthésie est avancée.

Il restait à examiner si ces faits étaient susceptibles de se généraliser pour tous les anesthésiques. Une telle étude, pour être réalisable, nécessitait d'opérer sur des anesthésiques susceptibles d'être dosés avec précision. Or des travaux récents effectués dans le laboratoire du Pr. Damiens permirent de préparer à l'état pur des bromures anesthésiques, bromure d'éthyle et bromure de propyle (H. Dumesnil).

La volatilité de ces bromures permet de les extraire totalement des tissus qui les renferment, leur pyrolyse totale au rouge avec formation d'acide bromhydrique rendant possible leur dosage par un micro-méthode précise, incitèrent en 1935 le Pro-

fesseur Tiffeneau, en collaboration avec le Docteur Broun, à envisager les effets physiologiques de ces esters et leur répartition dans le cerveau. Les résultats obtenus par ces auteurs permettent d'établir que dans l'anesthésie par le bromure d'éthyle et par le bromure de propyle les diverses régions du cerveau peuvent fixer des quantités assez différentes de ces bromures. Ainsi, la base du cerveau paraît de beaucoup plus riche en bromure que d'autres parties.

Il nous a semblé intéressant de poursuivre cette étude et d'examiner systématiquement la localisation du bromure de propyle dans les différents appareils et organes. Le présent travail consiste donc à examiner la répartition du bromure de propyle d'une part dans les différentes parties du système nerveux central et périphérique (hémisphère, base, pont, couche optique, cervelet, moelle épinière, nerfs pneumogastrique et sciatique), d'autre part dans les différents organes et tissus (poumons, cœur, foie, rate, rein, surrénale : graisses péritonéale et périrénale, muscle abdominal), enfin dans le sang et dans la bile.

De plus, nous avons examiné cette répartition dans trois états d'anesthésie différents, à savoir la variation de cette répartition au cours des anesthésies non confirmée confirmée, et mortelle.

Cette étude a été limitée à l'anesthésie chez le cobaye, sur lequel les tests de l'anesthésie sont très nets et ont pu être précisés par de nombreuses expériences au laboratoire.

Pour étudier la répartition du bromure de propyle dans les divers organes, il est nécessaire partant d'un même produit pur et défini de standardiser les conditions expérimentales. Il est, en particulier, indispensable de préciser rigoureusement les conditions d'inhalation et les conditions de prélèvement des organes.

A l'occasion de ces recherches, nous avons pu suivre quelques-uns des phénomènes de l'anesthésie produits chez le cobaye.

Avant d'envisager les résultats de nos divers dosages, nous décrirons donc les conditions expérimentales suivies, les principaux effets physiologiques observés et les tests adoptés pour confirmer les trois phases d'anesthésie ci-dessus mentionnées.

CHAPITRE PREMIER

CONDITIONS EXPÉRIMENTALES RÉALISÉES POUR PRODUIRE L'ANESTHÉSIE CHEZ LE COBAYE.

I. — TECHNIQUE SUIVIE POUR ANESTHÉSIER LE COBAYE.

L'anesthésie a été pratiquée chez le cobaye en insufflant par voie trachéale un mélange d'air et de bromure de propyle.

Préparation de l'animal. — On immobilise un cobaye dans l'appareil de Czermak le mettant en extension sur le dos. Par une incision médiane de la région cervicale on dégage la trachée et, après l'avoir sectionnée, on y introduit une canule de verre en relation avec un appareil à respiration artificielle, d'un rythme constant (40 tours par minute). Cet appareil est en communication avec un gazomètre contenant une quantité appropriée de bromure de propyle.

Conditions de l'inhalation du bromure de propyle. — Pour l'anesthésie, les mélanges d'air et de bromure ont été réalisés en introduisant dans le gazomètre une solution pure de bromure de propyle, pour obtenir une concentration désirée. On réalise le brassage en milieu clos jusqu'à évaporation complète de bromure. Le volume du gazomètre utilisé dans nos expériences était de 30 litres.

II. — VÉRIFICATION DE LA PURETÉ DE L'ANESTHÉSIQUE UTILISÉ.

Nous avons, dans toutes les expériences, opéré sur un échantillon de bromure de propyle purifié par distillation fractionnée (1), suivant la technique de Dumesnil. Ce bromure est très pur et dépourvu des dérivés sulfurés et du bromoforme.

(1) Nous tenons à remercier M. Weil, Chef du Laboratoire de Pharmacologie (section Chimie organique), qui a bien voulu purifier l'échantillon utilisé dans nos recherches.

Les constantes physiques du produit utilisé sont les suivantes :

Point d'ébullition..... + 71°

D _____ 13.617

15

I5

N _____ 1,4378

D

L'échantillon utilisé était conservé dans un frigidaire à + 2° et à l'abri de la lumière.

III. — TESTS D'ANESTHÉSIE SUIVIS.

Comme tests d'anesthésie non confirmée et confirmée nous nous sommes servis du réflexe oculo-palpébral. Pour cette première forme d'anesthésie le réflexe n'est pas entièrement aboli, il est seulement ralenti. Il y a tendance à la chute de la paupière supérieure, myosis, une légère agitation de l'animal avec polypnée légère et tachycardie. Les muscles sont encore raides et les réflexes spinaux sont exagérés.

Le test d'une anesthésie confirmée est la disparition complète du réflexe oculo-palpébral, chute de la paupière supérieure, la pupille étant en myosis franche; les muscles en relâchement complet avec diminution puis abolition des réflexes spinaux. Une légère bradycardie avec ralentissement de la respiration s'installe progressivement.

Le test principal d'une anesthésie mortelle est l'arrêt complet des mouvements respiratoires suivi par l'arrêt définitif du cœur. Comme phénomène accessoire, on trouve la pupille en mydriase et les muscles tout à fait flaccides.

IV. — ACTIONS PHYSIOLOGIQUES DU BROMURE DE PROPYLE.

L'étude des effets physiologiques de cette substance n'a été réalisée jusqu'ici qu'à une certaine mesure sur le chien et sur le lapin par M. Tiffeneau et le Docteur Broun. D'autre part, Fuhner et Leuze ont déjà étudié la toxicité et les effets anesthésiques de cette substance sur le cœur de grenouille, ainsi que sa fixation dans le cerveau du lapin.

1. *Caractère de l'anesthésie.* — Au début de l'inhalation le bromure de propyle détermine une légère agitation qui disparaît vers la troisième minute. On observe alors une période de calme avec disparition des réflexes tendineux, cornéen et oculo-palpébral. Le cœur et la respiration deviennent à peu près normaux avec une courte période d'accélération. La pupille en myosis et en mydriase pendant l'anesthésie profonde vers la septième minute étant surtout marquée pendant la dernière période (allant de 7 à 10 minutes). La marge de sécurité avec cette substance est assez grande, plus grande encore qu'avec son homologue, le bromure d'éthyle et avec une concentration de 0,15 0/00 on peut maintenir l'animal en anesthésie profonde pendant 5 à 60 minutes ou plus longtemps encore sans observer aucun accident. Si on poursuit l'anesthésie à cette concentration ou bien si on augmente la concentration à 0,20 0/00 la mort survient avec dyspnée, fibrillation et dissociation auriculo-ventriculaire et enfin arrêt du cœur. Le bromure de propyle, ainsi que son homologue, le bromure d'éthyle, provoque une dissolution complète des muscles et une anesthésie profonde et tranquille.

2. *Action cardiaque.* — Après avoir vérifié la toxicité de ces deux bromures sur le cœur de grenouille, Tiffeneau et Broun constatent que le bromure de propyle est un peu plus toxique que le bromure d'éthyle, mais cependant sa toxicité est notablement inférieure à celle du chloroforme. La syncope adrénalinique de début n'a pas été trouvée dans les expériences de ces auteurs sur le chien, tandis que la syncope tardive toxique n'était pas rare.

Dans nos expériences sur le cobaye portant sur dix animaux, pas un cas de syncope n'a été observé pour une inhalation de bromure de propyle à la concentration de 0,15 0/0. Par contre, nous avons constaté plusieurs cas de syncope dans un temps variant entre 4 à 6 minutes pour une concentration de 0,25 0/00 de bromure de propyle.

3. *Pénétration et élimination.* — Le bromure de propyle est une substance plus volatile que le chloroforme. Ses actions sont

rapides. La pénétration et l'élimination sont également rapides. Chez le cobaye, avec une concentration de 0,15 0/00 une anesthésie non confirmée ne persiste pas en général après la troisième minute, l'anesthésie confirmée est réalisable entre 4 et 7 minutes. L'anesthésie mortelle ne s'observe pas avant une heure au moins. Avec les concentrations variant de 0,20 et 0,25 0/00 les deux premières périodes sont plus précoces et moins facilement dissociables. La mort survient en général entre 25 et 40 minutes. (L'élimination également se fait très rapidement et surtout par voie respiratoire et dans les urines on ne trouve qu'une quantité moindre du bromure de propyle.

V. — PRÉLÈVEMENT DES ORGANES, TISSUS ET LIQUIDES.

Dans tous nos essais les organes ont été prélevés dès le sacrifice de l'animal aussitôt qu'une des trois formes d'anesthésie a été réalisée. Les organes ont été immédiatement placés dans les tubes servant à la distillation préalablement pesés à la microbalance et bouchés hermétiquement. Cette précaution est capitale, parce que les organes perdent assez facilement le bromure fixé si on les expose à l'air. La quantité de tissus à prélever est variable suivant leur teneur présumée en bromure de propyle. Ainsi on peut prélever de 10 ou 15 mgr., même 1 gr. au besoin.

Pour ce qui concerne les viscères, on les débarrasse de leurs vaisseaux superficiels et des membranes qui les enveloppent. On incise une tranche fine, qu'on broie sur la paroi du tube à distillation.

Pour le prélèvement des liquides on prend les mêmes précautions, mais on prélève une quantité plus importante à cause de leur faible teneur en anesthésique.

On pèse alors immédiatement les tubes avec les organes prélevés, on les soumet aussitôt à la distillation.

CHAPITRE II

RÉPARTITION DU BROMURE DE PROPYLE DANS LES TISSUS AU COURS DE DIVERS STADES D'ANESTHÉSIE

Cette répartition a été étudiée par nous au cours de trois phases d'anesthésie du bromure de propyle réalisées par la méthode d'inhalation décrite dans un chapitre précédent. Les trois formes d'anesthésie, comme nous l'avons déjà indiqué antérieurement, sont les suivantes :

- a) Anesthésie non confirmée;
- b) Anesthésie confirmée;
- c) Anesthésie mortelle.

Nous exposerons successivement les résultats de ces trois séries d'expériences dans les pages qui suivent.

I. — RÉPARTITION DU BROMURE DE PROPYLE DANS LES TISSUS AU COURS D'UNE ANESTHÉSIE NON CONFIRMÉE.

Pour obtenir une anesthésie non confirmée, nous avons soumis l'animal à l'action du bromure de propyle aux concentrations de 0,15 0/00, 0,20 0/00 par la méthode d'inhalation dont les conditions et les tests employés ont été décrites antérieurement.

Nous donnons ci-après les résultats détaillés et les moyennes de teneur des diverses organes en brome.

TABLEAU I

Répartition du bromure de propyle en γ mg. au cours d'une anesthésie non-confirmée

POIDS D'ANIMAL en grammes	CONCENTR. DU BR. DE PROP.	TEMPS D'ANESTH.	SANG	HÉMISPHERE	CERVELET	COUCHE OPTIQUE	PONT	BULBE
570	0,2 ‰	3 min.	0,03	0,11	0,11	0,15	0,12	0,13
297	»	»	0,04	0,17	0,11	0,21	0,18	0,16
303	»	»	0,03	0,20	0,11	0,14	0,25	0,15
291	»	»	0,04	0,20	0,14	0,23	0,20	0,18
302	»	»	0,03	0,17	0,14	0,22	0,23	0,20

TABLEAU II

Répartition du bromure de propyle en γ /mg au cours d'une anesthésie non-confirmée

POIDS D'ANIMAL en grammes	CONCENTR. DU BR. DE PROP.	TEMPS D'ANESTH.	PONT	MOELLE EPIN.	N. PNEUM.	N. SCIAT.	CŒUR	POUMONS	FOIE
540	0,15 ‰	2 min.	0,10	0,10	0,10	0,07	0,04	0,06	0,02
520	»	»	0,12	0,09	0,15	0,10	0,03	0,06	0,04
490	»	»	0,13	0,08	0,07	0,09	—	0,05	0,05
535	»	»	0,11	0,11	0,11	—	0,05	0,04	0,03

TABLEAU III

Répartition du bromure de propyle en γ /mg au cours d'une anesthésie non confirmée

POIDS D'ANIMAL en grammes	CONCENTR. DU BR. DE PROP.	TEMPS D'ANESTH.	VÉSICULE BILIAIRE	RATE	REIN	SURRÉNALE	MUSCLE ABDOMIN.	GRAISSE PÉRITON.	GRAISSE PÉRIRÉN.	BILE
540	0,15 ‰	2 min.	0,02	0,08	0,07	0,11	0,03	0,30	0,16	0,03
520	»	»	0,03	0,05	0,06	0,10	0,02	0,24	0,15	0,04
490	»	»	0,04	0,07	0,05	0,11	0,02	0,32	0,18	—
535	»	»	0,03	0,06	0,06	0,10	0,03	0,25	0,20	0,02

TABLEAU IV

Ci-joint on trouvera les moyennes de bromure de propyle en γ /mg trouvées dans les différentes parties de l'organisme au cours des anesthésies non confirmées (durée moyenne d'anesthésie 2' 33").

Tissus :	Teneur en γ /mg		Tissus :	Teneur en γ /mg
Bulbe.	0,16	<i>Organes.</i>	Cœur.	0,04
Boûche optique.	0,19		Poumons.	0,05
Front.	0,16		Foie.	0,035
Hémisphères.	0,17		Rate.	0,065
Cervelet.	0,12		Rein.	0,06
Moelle épinière.	0,095		Surrénale.	0,105
Nerf pneumogastrique.	0,11	<i>Différents tissus.</i>	<i>Tissus adipeux</i>	
Nerf sciatique.	0,09		Graisse péritonéale ..	0,28
			Graisse périrénale.	0,167
			<i>Tissus musculaires</i>	
Sang.	0,034		Muscle abdominal.	0,025
Bile.	0,03		Vésicule biliaire	0,03

Il apparaît à la lecture de ce tableau qu'au cours d'une anesthésie non confirmée, le système nerveux central et périphérique fixe une quantité importante de bromure de propyle. Il en est de même pour les glandes surrénales, ainsi que pour les tissus adipeux (graisses péritonéale et périrénale). Au contraire, la répartition de bromure de propyle dans les muscles abdominaux ainsi que dans la plupart des organes (cœur, poumons, foie, rate, reins, etc.) est comparativement peu importante; enfin elle est encore moins importante dans le sang et dans la bile.

II. — RÉPARTITION DU BROMURE DE PROPYLE DANS LES TISSUS AU COURS D'UNE ANESTHÉSIE CONFIRMÉE.

L'anesthésie confirmée a été réalisée exactement dans les mêmes conditions que l'anesthésie non confirmée. La même concentration du bromure de propyle a été utilisée. Seulement l'inhalation a été poussée jusqu'à disparition complète du réflexe oculo-palpébral.

Nous détaillons dans les trois tableaux suivants les résultats de nos expériences.

TABLEAU V

Répartition du bromure de propyle en γ /mg. au cours d'anesthésie confirmées

POIDS D'ANIMAL en gr.	CONCENTR. DU BROM. DE PROP.	TEMPS D'ANESTH.	SANG	HÉMISPHERE	CERVELET	COUCHE OPTIQUE	PONT	BULBE	MOELLE ÉPINIÈRE
635	0,15 ‰	6'25"	0,04	0,15	0,16	0,30	0,22	0,21	—
688	»	7'10"	0,05	0,20	0,18	0,19	0,30	0,30	—
750	»	7'55"	0,05	0,21	0,17	0,27	0,33	0,28	—
868	»	9'10"	0,05	0,13	0,21	0,28	0,36	0,44	—
850	»	9'—	0,04	0,20	0,17	0,25	0,30	0,26	—
808	»	6'25"	0,04	0,22	0,20	0,24	0,35	0,25	—
782	»	8'05"	0,04	0,20	0,19	0,22	0,36	0,43	—
785	»	6'40"	0,04	0,20	0,21	0,28	0,35	0,30	0,26
770	»	5'50"	0,04	0,15	0,16	0,21	0,20	0,28	0,20
626	»	6'10"	0,05	0,28	0,23	0,41	0,35	0,32	0,20
617	»	5'40"	0,04	0,20	0,20	0,37	0,36	0,30	0,18

TABLEAU VI

Répartition du bromure de propyle en γ /mg. au cours d'anesthésie confirmées

POIDS D'ANIMAL en gr.	CONCENTR. du Br. de Pr.	TEMPS D'ANESTH.	PONT	MOELLE	N. Pn	N. Sc.	CŒUR	POUMONS	FOIE	BILE	SANG
482	0,15 ‰	5'35"	0,30	—	0,15	—	0,10	0,08	0,06	—	0,03
462	»	8'45"	—	0,20	0,14	0,12	—	—	—	0,05	0,05
550	»	4'55"	0,30	—	—	0,10	0,08	0,06	0,05	0,06	0,06
585	»	4'55"	0,40	0,16	0,16	0,09	—	0,08	0,03	—	0,04
830	»	7'30"	0,35	—	—	0,11	0,13	0,10	—	0,04	—
720	»	6'45"	—	0,18	0,15	—	0,06	0,10	—	0,02	—
635	»	6'35"	—	0,18	—	—	0,08	—	0,05	0,02	—

TABLEAU VII

Répartition du bromure de propyle en γ /mg. au cours d'anesthésie confirmée

POIDS D'ANIMAL en grammes	CONCENTRATION BROM. DE PR.	TEMPS D'ANESTHESIE	RATE	REIN	SURRENALE	MUSCLE ABDOMIN.	GRAISSE PERITON.	GRAISSE PERIRENALE
482	0,15‰	5'35"	0,07	0,06	—	0,06	—	0,26
462	»	8'45"	—	—	0,23	—	—	—
550	»	4'55"	0,10	0,09	0,20	—	0,35	—
585	»	4'55"	0,06	0,08	0,26	—	—	0,28
530	»	7'30"	0,06	—	0,25	0,05	0,30	0,30
720	»	6'45"	0,07	—	0,24	0,04	0,47	—
635	»	6'35"	—	0,08	—	0,07	—	0,32

TABLEAU VIII

Ci-joint on trouvera la quantité moyenne de bromure de propyle en γ /mg trouvée dans les différentes parties de l'organisme du cobaye au cours de l'anesthésie confirmée (durée moyenne d'anesthésie 6' 52").

Tissus :	Teneur en γ /mg		Tissus :	Teneur en γ /mg
ulbe.	0,30	Organes.	Cœur.	0,09
ouche optique.	0,27		Poumons.	0,09
ont.	0,32		Foie.	0,05
émisphère.	0,194		Rate.	0,07
ervelet.	0,19		Rein.	0,08
oelle épinière	0,195		Surrénale.	0,23
erf pneumogastrique.	0,15	Différents tissus.		
erf sciatique	0,105			
ang.	0,045			
ile.	0,04			
		Tissus adipeux	Graisse péritonéale ..	0,37
			Graisse périrénale....	0,29
		Tissus musculaires	Muscle abdominal....	0,052
			Vésicule biliaire	?

Ainsi, au cours d'une anesthésie confirmée, on constate qu'il y a une plus grande fixation de bromure de propyle dans les différentes parties de l'organisme du cobaye qu'au cours d'une anesthésie non confirmée. Cependant, cette accélération de la fixation du brome n'est pas identique pour toutes les parties de l'organisme. La fixation est plus grande dans le système nerveux. La fixation de bromure dans les nerfs est moins importante en comparaison avec les différentes parties du cerveau. Les divers viscères sont plus riches en brome à l'encontre des liquides biologiques. Parmi les divers tissus, les tissus graisseux sont certainement plus riches en anesthésique.

III. — RÉPARTITION DU BROMURE DE PROPYLE DANS LES TISSUS AU COURS D'UNE ANESTHÉSIE MORTELLE.

Une anesthésie mortelle n'est pas facilement réalisable à la concentration de 0,15 0/00. Aussi, avons-nous souvent utilisé cet anesthésique à une concentration plus élevée de 0,20 0/00. Les expériences ont été réalisées dans les conditions et en adoptant les tests déjà exposés antérieurement.

Nous donnons dans le tableau suivant les résultats de cette étude.

TABLEAU IX

Répartition du bromure de propyle au cours des anesthésies mortelles en γ /mg.

POIDS D'ANIMAL en grammes	CONCENTRATION DU BR. DE PR.	TEMPS D'ANESTH.	SANG	HÉMISPHERES	CERVELET	COUCHES OPT.	PONT	BULBE
484	0,2 0/00	55'	0,07	0,28	0,30	0,48	0,57	0,55
448	»	44' 30"	0,11	0,32	0,30	0,32	0,43	0,53
457	»	1 heure	0,11	0,44	0,23	0,46	0,53	0,67
495	»	1 h. 03'	0,12	0,28	0,48	0,43	0,63	0,52
442	»	58' 45"	0,10	0,41	0,28	0,29	0,54	0,62

TABLEAU X

Répartition du bromure de propyle au cours des anesthésies mortelles.

POIDS D'ANIMAL en grammes	CONCENTR. DU BROM. DE PR.	TEMPS D'ANESTH.	PONT	BULBE	COUCHE OPTIQUE	CERVELET	MELLE	N. PNEUM.	SANG	BILE	NERF SCIATIQUE
490	0,15 ‰	36'20"	0,50	—	—	—	0,40	—	0,06	—	0,70
480	»	1 h. 1'40"	0,62	0,34	0,33	0,27	—	0,50	—	0,07	—
520	»	55'	—	0,42	—	—	0,50	4,20	0,10	0,06	0,60
540	0,20 ‰	1h,15'	—	—	—	0,33	—	4,20	—	—	0,65
800	»	38'20"	—	—	—	—	0,52	0,90	0,07	0,07	0,61
600	»	55'45"	—	—	0,30	—	0,40	1,00	—	0,07	0,60

TABLEAU XI

Répartition du bromure de propyle au cours des anesthésies mortelles.

POIDS D'ANIMAL en grammes	CONCENTR. DU BROM.	TEMPS D'ANESTH.	VESICULE BILIAIRE	CEUR	POUMONS	FOIE	RATE	REIN	SURRÉNALE	MUSCLE ABDOM.	GRAISSE PÉRITONÉALE	GRAISSE PÉRIRÉNALE
490	0,15 ‰	36'26"	0,11	0,16	0,41	0,14	0,16	0,15	—	0,12	1,50	0,73
480	»	1 h. 1'40"	—	—	—	—	—	—	0,95	0,10	—	1,45
520	»	55'	—	0,15	0,28	0,12	0,18	0,18	0,41	—	1,80	—
540	0,20 ‰	1 h. 15'	—	0,15	0,33	0,17	0,46	0,26	0,80	—	—	1,52
800	»	38'20"	0,42	—	—	0,10	0,15	—	—	0,13	0,80	—
600	»	55'45"	0,10	0,25	0,20	—	—	0,12	0,43	0,10	0,90	1,00

TABLEAU XII

Nous indiquons ci-joint les moyennes de bromure de propyle en γ /mg fixées dans les différentes parties de l'organisme du cobaye au cours des anesthésies mortelles (durée moyenne 54' 35").

	S. N. central et périphérique.			Différents tissus.			Liquides biologiques	
	Tissus :	Teneur en γ /mg		Tissus adipeux	Tissus musculaires			
<i>Organes.</i>	Bulbe.	0,524	<i>Organes.</i>	Cœur.	0,16	<i>Différents tissus.</i>	<i>Liquides biologiques</i>	
	Couche optique.	0,391		Poumons.	0,32			
	Pont.	0,55		Foie.	0,13			
	Hémisphère.	0,345		Rate.	0,16			
	Cervelet.	0,31		Rein.	0,17			
	Moelle épinière.	0,455		Surrénale.	0,64			
	Nerf pneumogastrique.	0,94		Graisse péritonéale ..	1,75			
	Nerf sciatique.	0,64		Graisse périrénale.	1,18			
<i>Liquides biologiques</i>	Sang.	0,075	<i>Différents tissus.</i>	Muscles abdominaux. .	0,11	<i>Liquides biologiques</i>	<i>Liquides biologiques</i>	
	Bile.	0,07		Vésicule biliaire.	0,11			

La lecture de ce tableau montre que la fixation du bromure de propyle dans les divers organes, appareils et tissus, est très grande au cours d'une anesthésie mortelle. L'enrichissement est proportionnellement plus important dans le cerveau et dans la moelle épinière. Mais la fixation de bromure en tissus nerveux (nerfs pneumogastrique et sciatique) est plus importante encore, 5 à 6 fois plus grande qu'au cours d'une anesthésie confirmée. L'absorption du bromure de propyle par le sang et par la bile est accrue. Les organes et les tissus musculaires fixent une quantité 2 à 3 fois plus grande pendant cette phase d'anesthésie que pendant la phase précédente.

Ainsi, il nous semble que pendant la période d'une anesthésie mortelle, les organes et les tissus s'enrichissent davantage en anesthésique que les matières cérébrales. Cependant une exception est à faire en ce qui concerne les tissus nerveux qui sont exceptionnellement plus riches en brome à ce stade que n'importe quel autre tissu.

Il nous a semblé nécessaire de résumer dans un tableau d'ensemble les moyennes des résultats obtenus dans les divers stades d'anesthésie chez le cobaye.

TABLEAU XIII

ETUDE COMPARATIVE DE LA RÉPARTITION DE BROMURE DE PROPYLE
AU COURS DE TROIS FORMES D'ANESTHÉSIE : NON CONFIRMÉE,
CONFIRMÉE ET MORTELLE.

ORGANES, TISSUS ET LIQUIDES BIOLOGIQUES		Moyennes de brom. de prop. en γ /mg. au cours d'une anesthésie non confirmée	Moyenne de brom de prop. en γ /mg. au cours d'une anesthésie confirmée	Moyenne de brom. de prop. en γ /mg. au cours d'une anesthésie mortelle
S. N. central et périphérique	Bulbe	0,16	0,36	0,524
	Couche opt.	0,19	0,27	0,391
	Pont	0,16	0,32	0,55
	Hémisphère	0,17	0,194	0,345
	Cervelet	0,12	0,19	0,31
	Mœlle épin.	0,095	0,195	0,455
	Nerf pneumog.	0,11	0,15	0,94
	Nerf sciatiq.	0,09	0,105	0,64
Liquide biologique	Sang	0,034	0,045	0,075
	Bile	0,03	0,04	0,07
Organes	Cœur	0,04	0,09	0,165
	Poumons	0,05	0,09	0,32
	Foie	0,035	0,05	0,13
	Rate	0,065	0,07	0,165
	Rein	0,06	0,08	0,175
	Surrénale	0,105	0,23	0,64
Différents tissus	Tissus adipeux	Graisse péritonéale	0,28	1,75
		Graisse périrénale	0,167	1,18
	Tissus musculaires	Muscle abdominal	0,025	0,115
		Vésicule biliaire	0,03	0,11

Les résultats de ces diverses expériences montrent que la fixation des tissus en bromure de propyle est plus importante suivant la durée de l'anesthésie. Ainsi, on peut déceler une quantité plus élevée de brome pendant la période d'anesthésie confirmée que pendant le seuil d'anesthésie et plus encore au cours d'une anesthésie mortelle.

Cependant, la fixation des tissus nerveux en brome n'est pas proportionnelle au temps de l'inhalation, elle est toujours plus grande pendant les premières minutes d'une anesthésie. Si on compare les trois séries de résultats, on observe que les moyennes du temps d'anesthésie pour ces trois phases différentes varie de 2' 33'', 6' 52'', et 54' 35'', alors que les variations des moyennes du bromure de propyle retrouvées dans l'organisme ne sont pas en fonction de la multiplication.

En ce qui concerne la localisation du brome dans les différentes parties de l'organisme, pour le système nerveux central, l'accroissement de la quantité en bromure est assez régulier. On trouve ainsi que les tissus sont à peu près 1 fois et demie à 2 fois plus riches en bromure de propyle pendant la période de l'anesthésie confirmée que pendant le stade précédent, et encore 1 fois et demie à 2 fois plus riche pendant l'anesthésie mortelle.

Toutefois, ces résultats ne s'observent pas pour le système nerveux périphérique. La différence du brome fixé pendant les deux premières périodes est très faible; au contraire, pendant la dernière phase, l'enrichissement des nerfs pneumogastrique et sciatique est à peu près 6 fois plus grand.

En ce qui concerne les liquides biologiques (sang, bile), il y a peu de variation (1 fois et demie à 2 fois plus d'une phase à l'autre).

La variation de fixation de bromure dans les organes suit à peu près les mêmes règles que pour le système nerveux central.

Les muscles sont un peu plus riches cependant, et le chiffre est 2 fois plus élevé pendant l'anesthésie mortelle.

Les tissus adipeux sont inconstants à ce point de vue. Pendant la première et la deuxième phase la fixation du bromure est assez

riche : 2 fois plus grande pendant la deuxième phase ; pendant la troisième phase, presque 4 fois plus grande que durant la phase antérieure.



CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Le problème envisagé dans ce travail concerne la répartition du bromure de propyle dans les divers tissus du cobaye au cours de l'anesthésie provoquée par cette substance et en fonction des divers stades de l'anesthésie.

Les résultats obtenus sont les suivants :

§ I. — RÉPARTITION INÉGALE DU BROMURE DE PROPYLE DANS LES DIVERS TISSUS.

Au cours de l'anesthésie au bromure de propyle, cette substance se répartit de façon inégale dans les divers tissus de l'organisme :

1° La fixation la plus importante s'observe pour le système nerveux central et périphérique, pour les glandes surrénales et pour les tissus adipeux ;

2° Les viscères (foie, rate, rein, cœur, poumons) et les tissus musculaires renferment une quantité moins importante de ce poison ;

3° Les liquides biologiques (sang, bile) fixent une dose moindre encore que les viscères.

§ II. — RÉPARTITION DIFFÉRENTE DU BROMURE DE PROPYLE SUIVANT LES STADES DE L'ANESTHÉSIE.

La répartition du bromure de propyle est très différente suivant les stades d'anesthésie : anesthésie non confirmée, anesthésie confirmée, anesthésie mortelle.

1° Dans l'anesthésie non confirmée, la fixation du bromure de propyle est importante pour le système nerveux (0,12 à

0,19 γ /mg), pour les glandes surrénale (0,10 γ par mg), pour les tissus lipoïdes (0,16 à 0,28 γ par mg), tandis que les viscères et les liquides biologiques sont très pauvres en brome (0,03 à 0,06 γ par mg seulement);

2° Dans l'anesthésie confirmée le bulbe, le pont, la moelle, les viscères, les tissus musculaires et adipeux sont 2 fois plus riches en brome que les mêmes organes envisagés dans l'anesthésie non confirmée. La teneur des hémisphères et des nerfs périphériques en brome est une fois et demie plus élevée qu'au cours d'une anesthésie non confirmée;

3° Dans l'anesthésie mortelle la teneur en brome dans la moelle et le bulbe et surtout dans les nerfs et les tissus adipeux est plus importante (deux fois et demie plus grande pour la moelle, six fois pour les nerfs pneumogastrique et sciatique et cinq fois pour les tissus adipeux) que celle obtenue pendant le stade précédent. L'augmentation est moindre pour le système nerveux central (1,5 à 2 fois plus grande seulement). Les liquides biologiques ainsi que les tissus musculaires sont 2 à 2,5 fois plus riches en brome.

Vu: Le Doyen Vu: le Président
 de Thèse
TIEFFENEAU *Tieffeneau*
Vu et permis d'imprimer:
Le Recteur de l'Académie de Paris

ROUSSY

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	14
------------------------	----

PREMIERE PARTIE

Propriétés des anesthésiques généraux.

I. — Etude historique des anesthésiques généraux.....	14
II. — Classification des anesthésiques généraux.....	16
III. — Action des anesthésiques généraux.....	17
IV. — Pénétration des anesthésiques généraux.....	19
V. — Répartition des anesthésiques généraux.....	19
VI. — Elimination des anesthésiques généraux.....	19
VII. — Mécanisme d'action des anesthésiques généraux.....	19

DEUXIEME PARTIE

Méthode de dosage du bromure de propyle dans les tissus.

I. — Transformation du bromure de propyle en acide bromhydrique.....	21
II. — Microdosage du brome.....	23
Microdosage colorimétrique de brome par la méthode d'Hahn..	23
Réactifs utilisés	23
Technique opératoire	24

TROISIEME PARTIE

Etude de la fixation du bromure de propyle dans les divers tissus au cours de l'anesthésie.

CHAPITRE I. — Conditions expérimentales réalisées pour produire l'anesthésie chez le cobaye.....	27
I. — Technique pour anesthésier le cobaye.....	27
1° Préparation de l'animal	27
2° Conditions de l'inhalation du bromure de propyle.....	27
II. — Vérification de la pureté de l'anesthésique utilisé.....	27
III. — Tests d'anesthésie suivis	28
IV. — Actions physiologiques du bromure de propyle.....	28
1° Caractère de l'anesthésie	29
2° Action cardiaque	29
3° Pénétration et élimination	29
V. — Prélèvement des organes, tissus et liquides.....	30
CHAPITRE II. — Répartition du bromure de propyle dans les tissus au cours de divers stades d'anesthésie.....	31
I. — Répartition du bromure de propyle dans les tissus au cours d'une anesthésie non confirmée.....	31
II. — Répartition du bromure de propyle dans les tissus au cours d'une anesthésie confirmée.....	34
III. — Répartition du bromure de propyle dans les tissus au cours d'une anesthésie mortelle.....	36
IV. — Etude comparative de la répartition de bromure de propyle au cours des trois formes d'anesthésie : non confirmée, confirmée et mortelle.....	39
Conclusions générales.....	43
Bibliographie.....	46

BIBLIOGRAPHIE

- CONCLUSIONS GÉNÉRALES.
- BAUBIGNY H. — Emploi de la fluorescéine pour la recherche de trace du brome dans un mélange salin. *C. R. Ac. Sc.*, **125**, 1897, p. 654.
- BEHR L. D., PALMER J. W., CLARKE H. T. — The estimation of bromides in biological material. *Jour. of Biol. chem.*, **88**, 1930, p. 131.
- BERNHARDT H. et UCKO H. — 1° Über den physiologischen Bromgehalt des *Bioch. Zeih.*, **155**, 1925, p. 174.
— 2° Über den Bromgehalt des organismus. *Bioch. Zeih.*, **170**, 1926, p. 459.
- BERT P. — *C. R.*, **87**, p. 728; **96**, p. 1271.
- CAMUS L. et NICLOUX M. — Le chlorure d'éthyle dans le sang au cours de l'anesthésie, sa pénétration, sa répartition, son élimination. *Jour. de Physiol. et Path. gén.*, **10**, 1908, p. 76; *C. R. Soc. Biol.*, **63**, 1907, p. 762.
- CLAUDE BERNARD. — Leçons sur les anesthésies et sur l'asphyxie. Ed. Baillière, 1875, p. 33.
- DAMIENS A. — 1° Sur le dosage des traces de brome dans les matières organiques. *C. R. Ac. Sc.*, **171**, 1920, p. 799.
— 2° Sur le brome et le chlore existant normalement dans les tissus animaux. *C. R. Ac. Sc.*, **171**, 1920, p. 930.
- DAVY H. — Cité par Nicloux. *Traité de Physiol.* Roger-Binet, 1936.
- DENIGES G. et CHELLE L. — Nouveau réactif du chlore et du brome libres et combinés. *C. R. Ac. Sc.*, **155**, 1912, p. 1010.
- DIXON T. F. — The determination of bromure in normal blood. *Bioch. Jour.*, **28**, 1934, p. 48.
- DUBOIS C. et STEPHANOSKI M. — *Cours de Pharmacologie*, 1934, p. 164.
- DUMESNIL H. — Thèse Faculté de Pharmacie, Paris, 1935.
- FLOURENS M.-J.-P. — *Cours de Pharmacologie*, 1934, p. 173.
- FRANCIS A. G. et HARVEY C. S. — The microdetermination of bromine in blood. *Bioch. Jour.*, **27**, 1933, p. 1545.
- FÜHNER H. — *Biochem. Zschr.*, **120**, 1921, p. 143; **139**, 1923, p. 216.
- GUARECHI I. — Neue auch im Gegenwart von anderen Halogenen Zehr Scharfe Reaktion des Brooms. *Alli della R. C. delle Scienze di Torino*, **47**, 1912, p. 20; *Chem. Zentralblat*, **2**, 1912, p. 635.
- GUILLAUMIN Ch. et MEREJKOWSKY. — Taux, répartition et état physico-chimique du brome sanguin chez les sujets normaux et hors des affections mentales. *C. R. Soc. Biol.*, **113**, 1933, p. 1428.
- HAHN F. — 1° Sur le dosage de trace de brome en présence d'un grand excès de chlore. *C. R. Ac. Sc.*, **197**, 1933, p. 245.
— 2° Über den Brom spiegel im Blut. *Klin. Woch.*, **12**, 1933, p. 390.
- HARTWICH G. — Eine neue Méthode quantitativer Brom-Bestimmung. *Bioch. Zeih.*, **107**, 1920, p. 202.
- HEILBRÖNN. — *Cours de Pharmacologie*, 1934, p. 164.
- JACKSON C. T. — *Ibid.*
- KOCHMANN M. — *Ibid.*

- KOHN-ALBREST. — *Ann. ch. Anal. et Ch. appl.*, **15**, 1933, p. 199; *C. R. Ac. Sc.*, **199**, 1934, p. 237.
- LAPICQUE M. et LEGENDRE. — Modifications des fibres nerveux myéliniques pendant l'anesthésie générale. *C. R. Soc. Biol.*, **77**, 1914, p. 284.
- LEUZE E. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, **95**, 1922, p. 145.
- LIEBIG. — Cité par DASTRE. *Les Anesthésiques*, Masson, 1890.
- LILLIE R. S. — Cité par W. M. BAYLISS. *Principles of general Physiology*, 1920, p. 862.
- LUSTIG B. — Zur Frage des Analytischen Verwendbarkeit der Kohlenstoff-bestimmung auf nassem Wege in organischen Substanzen. — II. Mitt. Bestimmung von Chlor, Brom, Iod und Stickstoff neben Kohlenstoff in organischen Substanzen auf nassem Wege. *Bioch. Ztschr.*, **185**, 1927, p. 349.
- MALLARMÉ. — Cité par TIFFENEAU. *Cours de Pharmacologie*, 1934.
- MAYER A. — *Arch. f. Path. u. Pharm.*, **42**, 1899, p. 109.
- MEYER K. H. u. GOTTLICH BITTVOH. — Théorie der Narkose durch inhalations anesthesie. *Zschr. f. Physi. chem.*, **112**, 1921, p. 57; **126**, 1923, p. 281.
- MEYER et HOFF. — *Zschr. f. Physi. chem.*, **126**, 1923, p. 281.
- MOLLER K. O. — Zur quantitativen Bestimmung kleiner Bromidmengen im Blut und Harn. *Bioch. Zeitschr.*, **245**, 1932, p. 82.
- MORTON K. T. G. et WARREN J. O. — *Cours de Pharmacologie*, 1934, p. 181.
- MÜLLER J. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, **109**, 1925, p. 276.
- NENCKI M. — Studien über das Chlor und die Halogene im Tierkörper. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, **34**, 1894, p. 313.
- NICLOUX M. — 1° Microdosage du CHCl_3 dans le sang et dans les tissus. *C. R. Soc. Biol.*, **91**, p. 1282, **12**, 1924.
- 2° Décomposition du chloroforme dans l'organisme. *Jour. de Physiol. et de Path. génér.*, **12**, p. 657; **9**, 1910.
- NICLOUX M. et YOVANOVITCH A. — 1° Sur la répartition du CHCl_3 au cours de l'anesthésie dans les tissus et spécialement dans les différentes parties du S. N. C. et périphérique. *C. R. Soc. Biol.*, **91**, p. 1285; **12**, 1924.
- 2° Nouvelle détermination de la teneur en CHCl_3 du S. N. au cours de l'anesthésie dans les ganglions sympathiques. *C. R. Soc. Biol.*, **98**, p. 272; **6**, 1925.
- NUNNELEY T. — Cité par TIFFENEAU et BRONN (brochure : Bromures d'éthyle et de propyle chez le chien, principaux effets physiologiques et répartition dans le cerveau).
- Mlle OLSZYCKA. — Sur le dosage du brome dans les substances biologiques. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **17**, 1935, p. 852.
- OVERTON E. — Studien über die Narkose. Iena, 1901.
- OPPENHEIMER E. — 1° Eine neue Methode zur Bestimmung des Broms in kleinsten Mengen. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **89**, 1921, p. 17.
- 2° Gibt es eine spezifische Wirkung der Bromsalze? *Ibid.*, p. 29.
- PALMER. — *Amer. Journ. of Psych.*, **12**, 1932, p. 143.
- PINCUSSEN L. — 1° Gemeinsame Bestimmung der Halogene in organischen Substanzen. *Bioch. Ztschr.*, **207**, 1929, p. 416.
- 2° Ueber die Bestimmung des Broms im Harn. *Ibid.*, **229**, 1930, p. 233.
- Ueber den Einfluss von Zugfuhrten anorganischen und organischen Brom und Iod auf die Verteilung dieser Halogene im Organismus. *Klin. Woch.*, **11**, 1931, p. 1711.
- RABUTEAU A. — *C. R. Ac. Sc.*, **83**, 1876, p. 1294; *C. R. Soc. Biol.*, **32**, 1880, p. 9.
- RANKE. — *Cours de Pharmacologie*, 1934, p. 164.
- RICHARDSON B. W. — Cité par NICLOUX. *Traité de Physiologie*. Roger-Binet.
- ROMAN W. — Gemeinsame Bestimmung der Halogene in organischen Substanzen. *Bioch. Zeit.* **207**, 1929, p. 416.
- SCHAFFER et RONZONI. — *Jour. Biol. chem.*, **57**, 1923, p. 741.
- SHERSINGTON C. — *Biol. med. Journ.*, **2**, 1906, p. 85; 1902, 1903, 1904, 1910.
- SIMPSON J. Y. — Cité par DASTRE. *Les Anesthésiques*. Masson, Paris, 1890.
- TERRILLON. — *Soc. Chirurg.*, 1880, p. 323.
- TIFFENEAU M. — *Anesthésie et Analgésie*, **1**, 1935, p. 229, 43.

- TIFFENEAU M., Mlle Jeanne LÉVY et BROUN D. — *Arch. Intern. Pharm.*, **38**, 1930, p. 463.
- TIFFENEAU M. et BROUN D. — *C. R. Ac. Sc.*, **201**, 1935, p. 353; *C. R. Soc. Biol.*, **119**, 1935, p. 1382.
- TOXOPIUS M. A. B. — 1° Die Verteilung des Broms im Organismus. *Naunyn-Schmiedeberts Arch.*, **149**, 1930, p. 263.
- 2° Die Verteilung des Bromids im Organismus nach NaBr Verabfolgung beim Hunde. *Nederl. Tydschr. Geneesk.*, **1**, 1930, p. 2189.
- TRAUBE J. — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, **176**, p. 170; *Bioch. Zeitschr.*, **120**, p. 111.
- VALERIUS CORDUS. — *Beilsteins Handbuch* (4te Auflage), p. 314.
- WALTER F. K. — Studien über die Permeabilität der Meningen. III. Mitt. Die Permeabilität bei den Psychosen des Rückbildungsaltes. *Ztschr. f. d. Ges. Neurol. u. Psych.*, **99**, 1925, p. 548.
- WARBURG O. — 1° Beiträge zur Physiologie der Zelle, in besonderes über die Oxydation-Geschwülste in Zellen. *Ergebnisse der Physiologie*, **14**, 1924, p. 253.
- 2° *Pflügers Arch.*, **144**, 1912, p. 465.
- WELLS H. — *Jour. Biol. Chem.*, **5**, p. 129.
- WINTERSHEIN H. — *Bioch. Zeih.*, **51**, p. 143. Die Narkose, Berlin, 1926.
- ZACHERLE M. K. et KRAINICK H. G. — Eine alkalimetrische Micromethode zur Bestimmung von Chlor und Brom organischen Substanzen. *Mikrochemie*, **11**, 1932, p. 61.
-